

## ニューロイメージングを中間表現型とした ADHDへのアプローチ

大 村 一 史

地域教育文化学部 地域教育学科

(平成19年9月28日受理)

### 要旨

注意欠陥・多動性障害 (attention-deficit/hyper activity disorder: ADHD) は、衝動性 (行動抑制の弱さ)、注意散漫や多動を特徴とする発達性の行動障害である。近年、ADHD の生物学的基盤を探る研究が精力的に行われ、双生児研究や遺伝子研究からの分子生物学的アプローチや、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) に代表されるニューロイメージングを用いた認知神経科学的アプローチから、特に脳内ネットワークの情報伝達に欠かせない神経伝達物質の異常や、前頭葉-線条体 (fronto-striatal) のシステム不全が指摘されるようになってきた。本論文では、主に機能的 MRI、構造的 MRI を使用した認知神経科学的アプローチによる ADHD のニューロイメージング研究を概観し、それらの手法によって測定された脳機能・脳構造を中間表現型とした ADHD 研究の展望を検討する。

### 1 はじめに

現在、神経科学の分野では、注意欠陥・多動性障害 (attention-deficit/hyper activity disorder: ADHD) に対する関心が高まりつつある。神経科学の分野で世界をリードするアメリカ合衆国では、小児精神科を受診する児童生徒の約50%が ADHD に起因するという報告もあり<sup>1,2)</sup>、その生物学的神経基盤の解明は、神経科学に課せられた課題の一つとして、社会的要請を受けているのが現状である。

アメリカ精神医学会の「診断と統計の手引き・第4版 (DSM-IV)」の診断基準によると、不注意と多動に関するそれぞれ9項目から6項目以上が、学校や家庭などの2つ以上の場面で、少なくとも6ヶ月以上持続し、7歳以前に発現すると示されている<sup>3)</sup>。これによると、ADHD は、脳機能の異常に起因する、不注意、多動性、衝動性という3つの行動を特徴とする障害であり、それら3つの行動特徴の程度から、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型およびその両者を併せ持つ混合型の3種類のサブタイプに分類される。これまでの先行研究から、生物学的な神経基盤として、前頭葉-線条体 (fronto-striatal) のシステム不全といった脳機能・脳形態の異常や、脳内ネットワークの情報伝達に欠かせない神経伝達物質の異常が指摘されてきた<sup>4,5,6,7,8,9)</sup>。さらに近年盛んになった脳機能や脳形態を非侵襲的に測定することが可能な機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging:

fMRI) や構造的 MRI に代表されるニューロイメージングの台頭により、ADHD の脳内メカニズムに迫ろうとする動きが高まっている<sup>4,8,9)</sup>。このような ADHD を対象としたニューロイメージング研究では、例えば、fMRI 研究では、衝動性を測定する課題<sup>e.g., 10)</sup> や注意機能を測定する課題<sup>e.g., 11)</sup> がよく利用され、実行機能の観点から、精力的に研究発表が行われている<sup>4,8)</sup>。

従来の教育、心理分野で行われてきた古典的な ADHD の研究方法は、実験、調査や観察を用いて、その行動特徴に迫るというのが主流であった。しかしながら、それぞれの児童生徒が示す ADHD の行動特徴には大きな多様性（個人差）があり、行動的な側面からだけでは ADHD の本質を捉えたいという限界がある。これらを打開するための方策として他分野との協力が考えられる。特に、近年の神経科学では、ADHD に見られる行動を引き起こす原因を検討するために、分子生物学の見地から、生物学的な個人差として、ADHD が持つ遺伝子多型（polymorphism）に注目している<sup>12, 13, 14)</sup>。遺伝子多型とは遺伝子を構成している DNA の塩基配列の個体差であり、進化や環境に適応する過程で、または偶発的に生じた表現型に大きな変化を伴わない遺伝子変異である。しかしながら、この遺伝子多型を考慮したとしてもなお、ADHD の病態は複数の遺伝的要因および環境的な要因が絡み合い非常に複雑であるため、生物学的個人差（遺伝子多型）と疾患として表に現れた ADHD との関連を直接検討することは難しい。そこで、遺伝子とその表現型である ADHD の関係解明に関して、「中間表現型（endophenotype）」という概念が注目されている<sup>12, 13, 14)</sup>。ここで言う中間表現型とは、遺伝子と表現型（ADHD）の間に、遺伝的に規定される生物学的因子（例えば、神経心理学検査や行動実験によって測定される実行機能、ニューロイメージングによって測定される脳活動・脳形態・脳代謝など）を想定した概念である。この中間表現型という概念を間に介在させることにより、遺伝子－中間表現型－表現型の枠組みから ADHD の生物学的本質により深く迫ることが可能となる。

ADHD の行動－遺伝的研究の概観とその可能性は拙著にて検討しているため<sup>14)</sup>、本論文では、主に fMRI、構造的 MRI を使用した ADHD のニューロイメージング研究を概観する。ニューロイメージングにより測定された脳機能や脳構造を中間表現型としたアプローチが、「遺伝子－中間表現型－表現型」の枠組みから捉えた ADHD の生物学的神経基盤の解明にどのように貢献することができるのかという将来的展望を含めて、先行研究を包括的に検討する。脳そのものを測定するニューロイメージングを中間表現型として介在させることにより、従前の行動として表出される実行機能を中間表現型として介在させた研究以上に、より深く、より精細に、ADHD の本質的な神経基盤を解き明かすことが期待される。

## 2 ニューロイメージング

本論文で取り上げるニューロイメージング研究は大きく分けて、解剖学的な差異を検討する構造的 MRI 研究と脳血流量に基づく機能的な差異を検討する fMRI 研究の二つに大別される。まずそれぞれの特徴を概観し、ADHD 研究において重要視される脳部位ごとに脳構造と脳機能の両面からこれまでの知見を総括する。

### (1) 構造的 MRI

医療現場では、コンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) とともに、さらに詳細な脳画像を撮像することのできる磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) が、臨床的な画像診断装置として広く利用されている。近年は高磁場の MRI も開発され、さらに精細な脳画像を手に入れることが可能となっている。

ADHD は、かつては微細脳機能障害 (minimal brain dysfunction: MBD) と言われたように、何らかの脳機能異常は仮定されるものの、画像所見からは明らかな構造的異常が認められない場合が多かった。しかし、このような近年の画像診断技術のめざましい発展にともない、ADHD 研究においても、構造的 MRI は新たな知見を獲得するための有力なツールとして注目されている。具体的には、大脳基底核や小脳の形態異常 (尾状核や淡蒼球、小脳の体積が健常児に比べ小さい) や前頭前野の形態異常も見いだされるようになってきた<sup>9,14)</sup>。

この画像技術の進歩と共に、解析方法の進歩も ADHD の脳構造研究の発展に寄与している。これまでは、一人ひとりの MR 画像の上をマウス等でトレースして、関心のある脳領域の体積を計測していた。しかし、これでは、たとえ脳構造の差が見出されたとしても、どうしても計測者による誤差が介在するという限界が付きまとう。そこで、現在では、voxel-based morphometry (VBM) という各人の脳画像を標準的なテンプレートに合わせて変形し、そこからの偏位を指標とした自動的な計測方法が開発されており<sup>15, 16, 17)</sup>、ADHD の脳構造研究においても広く利用されるようになってきた<sup>9)</sup>。

Seidman らの総説では、ADHD の脳構造を検討した研究論文は、子供27報、成人1報とまとめられている<sup>9)</sup>。現状では成人の ADHD を対象とした構造的 MRI 研究はほとんどないが、30～60%の児童が、症状を残したまま成人するという報告があることから<sup>18, 19)</sup>、成人 ADHD 研究は今後の課題といえるであろう。

### (2) fMRI

人間が精神活動を行う際の脳内の活動を可視化できる技術として、単光子放射線コンピュータ断層撮影 (single photon emission computed tomography: SPECT)、ポジトロン断層撮影法 (positron emission tomography: PET)、MR スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy: MRS)、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) といったニューロイメージング手法が開発されてきた。それぞれに、一長一短はあるが、現時点で、ADHD を対象とした脳機能を測定する手法としてこの中で秀でているのは、fMRI であると言える。体動によるアーチファクトの影響を受けやすいという弱点はあるものの、fMRI の利点を挙げるとすれば、1) 全く侵襲性がないこと、2) 空間分解能が高く、ミリ単位の精度で脳の深部の活動まで測定可能であること、3) 実験計画の精緻化により、秒単位の時間分解能での測定が可能になること、などが挙げられる。特に、児童生徒を被験者とすることから、非侵襲的であることは最重要な利点である。それぞれの特徴を ADHD 研究の観点からの比較は Bush らの総説に詳しい<sup>4)</sup>。

fMRI 研究では、被験者がある課題を行い、その際の脳活動を計測することにより、その課題に関連した脳の部位を推定することが可能となる。この脳神経細胞活動と関連した

生理現象としては、血液の酸素飽和度と緩和時間の関係を利用した BOLD (blood oxygen level dependent) 法<sup>20)</sup> が広く利用されている。脳神経活動に伴って、BOLD 信号の変化を統計的に分析することにより、脳の活動部位を導き出せる。ADHD 研究では、衝動性などの実行機能を測定する Stop-signal 課題や Go/NoGo 課題が主に使用されている<sup>10, 21, 22)</sup>。本論文では、この fMRI を用いた研究を中心に ADHD の脳機能研究を概観する。

### (3) 脳部位別に見た ADHD の脳構造・脳機能の特徴

ADHD は発達障害であるため、必然的に児童生徒を対象としたニューロイメージング研究が多い<sup>8, 9)</sup>。本論文では、脳構造と脳機能の両面から、部位ごとに先行研究の結果とそれらから導き出された各部位の役割を概観する。脳構造研究では、Seidman らの研究<sup>9)</sup> 同様に、児童生徒の ADHD を主な対象とした構造的 MRI 研究を取り上げる。脳機能研究では、従来から指摘されている前頭前野と前部帯状回の機能不全<sup>8)</sup> を中心に、近年の fMRI 研究から ADHD への関与の可能性が明らかになってきた部位<sup>4, 8)</sup> までを含めて検討する。表 1 にはこれまでに明らかになっている脳部位別に見た ADHD の脳構造・脳機能の特徴をまとめてある。

表1. 脳部位別に見た ADHD の脳構造・脳機能の特徴

脳部位	役割	構造的 MRI	fMRI	課題
前頭前野	衝動性抑制、注意処理 ワーキングメモリ、計画性			
DLPFC L/R		ADHD < 統制群	ADHD < 統制群 ADHD > 統制群	Stop-signal 課題 Go/NoGo 課題
VLPFC L/R		-	ADHD < 統制群	Stop-signal 課題
帯状回前部	注意処理、報酬、衝動性抑制 エラーコンフリクト			
dACC L/R		ADHD = 統制群	ADHD < 統制群	Go/NoGo 課題
大脳基底核 (線条体)	運動機能、実行機能の本質的部分			
尾状核		ADHD < 統制群	ADHD < 統制群	Go/NoGo 課題
淡蒼球		ADHD < 統制群	-	
被核		-	ADHD < 統制群	state 状態
小脳	運動制御、認知・感情処理			
小脳虫部 VII-X		ADHD < 統制群	ADHD < 統制群 ADHD < 統制群	Go/NoGo 課題 state 状態
その他				
頭頂葉	注意、空間認知	ADHD ? 統制群	ADHD > 統制群 ADHD > 統制群	Go/NoGo 課題 ワーキングメモリ課題
後頭葉	視覚認知	ADHD < 統制群	ADHD < 統制群	ワーキングメモリ課題
側頭葉	聴覚言語処理	ADHD < 統制群	ADHD ? 統制群	Go/NoGo 課題

DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; VLPFC: ventrolateral prefrontal cortex; dACC: dorsal anterior cingulate cortex

L: 左半球; R: 右半球; ?: 結果に一致が見られない場合

### 前頭前野 (prefrontal cortex: PFC)

#### 脳構造

前頭前野は、従来から、注意処理、ワーキングメモリ、衝動性の抑制や計画性など

より高次の認知活動を担う領域とされてきた。前頭前野の中でも特に、背側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)、腹側前頭前野 (ventrolateral prefrontal cortex: VLPFC)、眼窩面 (orbitofrontal cortex: OFC) が ADHD に関連が深いとされる<sup>9)</sup>。特に多くの研究では、ADHD の左または右半球の DLPFC は健常児のものよりも小さいという報告がなされている<sup>8, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36)</sup>。

#### 脳機能

古くから、神経心理学研究によって、脳損傷等による前頭葉障害と ADHD の示す行動特徴に共通性が見られることが知られており、ADHD の示す行動特徴もこの前頭前野の機能不全によるものではないかと考えられるようになっていった<sup>37, 38)</sup>。現在では、この領域が司る認知機能の様々な不全が ADHD と深く関係している事が明らかになりつつある<sup>39, 40)</sup>。機能的研究では、衝動性研究との関係から、前頭前野の中でも特に、DLPFC と VLPFC の2つの領域に注目が集まっている<sup>4)</sup>。Stop-signal 課題を用いた研究により、特に右半球の VLPFC が行動抑制に関与しており<sup>41, 42)</sup>、ADHD ではこの領域の活動が低いということが示されている<sup>43)</sup>。Vaidya らの研究では Go/NoGo 課題を用いて、DLPFC の活動が、ADHD の方が高いことを報告している<sup>44)</sup>。ただし、使用する課題により、対象とする領域の活動が異なると指摘する研究もあり<sup>45)</sup>、結果の解釈にはどの認知活動を対象とした課題であるかという観点から慎重に検討する必要がある。両者の部位は厳密には異なるためその機能は全くの同一ではないが、これらの領域が ADHD と関連が深いことは一貫性をもって示されている。側性から見ると、特に右半球の同部位が関与しているという報告が多いようである<sup>8, 10)</sup>。今後は、これらの領域において、機能不全により活動が低下するのか、それとも亢進したことにより機能不全が生じるのかといった統制群との差異の意味を十分に検討する必要がある。

#### 帯状回前部 (anterior cingulate cortex: ACC)

##### 脳構造

帯状回前部は、前頭前野同様に、報酬や注意処理、衝動性抑制、エラーコンフリクトなどの刺激に対する反応に認知処理が競合するような場合のトップダウンに判断を下す高次機能を行う領域として注目を集めてきた<sup>8, 32, 33, 34, 35)</sup>。この部位は、ADHD において不全が見られる機能を担っており、機能との関連から ADHD の帯状回前部においても何らかの構造的特徴が予想されるが、それを示す有力な証拠は報告されていない<sup>9, 34)</sup>。厳密には帯状回前部とは言えないが、唯一、Overmeyer らは、VBM を用いて、ADHD において右の帯状回後部の体積に異常性があることを指摘している<sup>9, 46)</sup>。

##### 脳機能

帯状回前部はその機能によって、認知領域 (cognitive division) と感情領域 (affective division) に大別される<sup>47, 48)</sup>。ADHD で機能不全が見られるのは、前者の認知領域である帯状回前部背側部 (dorsal ACC: dACC) である<sup>4)</sup>。この領域は、注意、認知、運動制御、報酬、意思決定などの高次認知機能に関わるとされている<sup>34, 47, 48, 49)</sup>。特に、ADHD においては、報酬に関わる意思決定を調整しているとされる<sup>48)</sup>。Go/NoGo 課題を用いた研究では、統制群では dACC の活動が見られるが、ADHD では活動が見られない<sup>50, 51)</sup>、または活動が低下している<sup>52)</sup> として報告がある。Pliszka らは、Stop-signal 課題を用いて、ADHD ではこの領域の活動が見られないことを示している<sup>42)</sup>。Schulz らや Smith らは、課題の難易度



が、ADHD の dACC の活動と関連していることを示している<sup>45, 53)</sup>。

## 大脳基底核 (basal ganglia) [線条体 (striatum)]

### 脳構造

大脳基底核 (basal ganglia) の主要な構成要素である線条体 (striatum) を成す、尾状核 (caudate nucleus)、被核 (putamen) および淡蒼球 (globus pallidus) は実行機能を実現する回路の重要な部分を占めるとされており<sup>9)</sup>、これらの部位の不全により、ADHD が引き起こされる可能性が高いとされる<sup>54)</sup>。Seidman らは、動物実験において、この部位の損傷が多動とワーキングメモリの低下を引き起こすこと<sup>55)</sup>、大脳基底核にドーパミン系のシナプスが多く存在すること<sup>56)</sup>、ADHD の治療薬としてのメチルフェニデートがこの部位へ作用することによって多動を抑える効果が上がっていること<sup>57)</sup>などを根拠として、大脳基底核が ADHD に深く関与していることをまとめている<sup>9)</sup>。

Seidman らの報告によると、13報ある先行研究のうち、実に9報までが、ADHD において、左または右の尾状核全体または尾状核頭部が統制群よりも小さいという結果を報告している<sup>23, 24, 25, 27, 58, 59, 60, 61, 62)</sup>。さらに、ADHD では、左<sup>23, 25, 63)</sup> または右<sup>24, 46)</sup>の淡蒼球が統制群よりも小さいという一貫した結果が示されている。19歳の ADHD を対象とした研究ではこの差異が消失するという報告が一報あり<sup>25)</sup>、成人の ADHD では多動が減少することからこの結果は興味深い。Seidman らは生涯を通した ADHD 研究の在り方として、成人期の ADHD 研究が今後必要とされていくと見ている<sup>9)</sup>。

### 脳機能

fMRI 以外の研究では、ADHD において、大脳基底核の活動が低下するとするものや、上昇するという報告が混在するため、測定方法の違いによる結果の解釈の混乱がある<sup>e.g., 8)</sup>。これに対して、fMRI 研究では、大脳基底核の機能異常は一貫して認められている<sup>4)</sup>。研究に使用する課題によって、結果が異なるとする見方もあるものの<sup>4, 8, 52, 64)</sup>、総じて前頭葉-線条体 (fronto-striatal) のシステム不全が ADHD に大きく関与しているのではないかとされている<sup>44)</sup>。細かい部位を見てみると、左半球の尾状核の活動が、ADHD で低下しているとする報告<sup>43, 50)</sup>や、被核の血流量が低下しているとする報告<sup>65)</sup>がある。神経伝達物質の観点から、線条体領域のドーパミントランスポーターの異常も一貫した結果として認められている<sup>7, 66)</sup>。さらに興味深いことは、メチルフェニデートの服用により、大脳基底核の活動が亢進するという報告がなされていることである<sup>44, 65, 67, 68, 69)</sup>。メチルフェニデートがドーパミントランスポーターに作用し、ADHD の症状を改善させていることが窺え、ADHD が大脳基底核におけるドーパミンの異常と関係が深いことを示唆する報告である。

## 小脳 (cerebellum)

### 脳構造

以前は、小脳は運動制御を担う領域として考えられてきたが、この20年の飛躍的な研究により、数多くの認知的・感情的な高次機能に関与していることが示唆されてきた<sup>9)</sup>。特に、Schmahmann と Sherman が、小脳病変に基づく言語、認知、記憶および感情の障害を cerebellar cognitive affective syndrome (CCAS) として報告<sup>70)</sup>して以来、小脳と認知機能との関係が注目されており、近年では、ADHD においても、小脳が重要な役割を果たす

と考えられるようになってきた<sup>9)</sup>。

ADHD では、小脳虫部の特定の領域の体積が、統制群よりも減少しているとする研究結果が報告されている<sup>9)</sup>。後頭葉後下部、小脳虫部 VII から X までの領域の体積減少が、ADHD の男児<sup>24, 28, 71, 72, 73)</sup> および女児<sup>23, 28)</sup> で確認されている。このうち Bussing らの研究は、小脳虫部 VI から VII にかけても現象が見られるとしているが<sup>72)</sup>、他の研究ではこの領域の差異は見いだされていない<sup>9)</sup>。最近では、Durstun らは右小脳全体が、ADHD は統制群に比し、小さくなっているという結果を発表している<sup>9, 26)</sup>。

#### 脳機能

小脳が、運動制御とは独立した高次認知活動に関与していることが示されていることと<sup>9)</sup>、ADHD における小脳の特定領域の体積減少など<sup>9)</sup> から、ADHD においても小脳の機能不全が関与しているとの見方が強い<sup>4, 8)</sup>。小脳の中でも特に、ADHD において構造的異常が見られている虫部への関心が高まっている<sup>74, 75)</sup>。Shulz らは、Go/NoGo 課題を用いて、小脳の活動低下を報告している<sup>53)</sup>。Berquin らは、小脳-視床-前頭葉の機能不全が、ADHD に見られる運動抑制や実行機能の障害の根底にあるとの意見を示している<sup>8, 71)</sup>。ADHD における小脳の脳機能研究はまだまだ少ないが、脳構造研究から小脳の異常に関する多くの結果が報告されていることから、今後飛躍的に増えていくことが予想される。

#### その他の部位

##### 脳構造

Seidman らは、上記の脳部位以外にも ADHD に関与する可能性が高い部位として、側頭葉、頭頂葉、後頭葉を挙げている<sup>9)</sup>。また、彼らは側脳室の拡大も考えられうることを示唆している<sup>9)</sup>。

側頭葉には、聴覚言語処理の機能を担っている領域が存在することから、他人の話を注意深く聞くことが苦手な ADHD にとって何らかの障害が疑われることは理にかなっている。いくつかの研究では、ADHD における側頭葉の体積減少などの異常が報告されている<sup>25, 76)</sup>。頭頂葉には、注意に関する機能の局在が知られており、ADHD の注意不全と結びつく可能性が高い<sup>34)</sup>。ただし、頭頂葉の体積減少を指摘する報告<sup>25, 27, 36, 76)</sup>と体積増加を指摘する報告<sup>76)</sup>があり、結果の一致は見えていない。後頭葉は視覚認知に関する部位とされるが、この領域の体積減少が報告されている<sup>25, 26)</sup>。

##### 脳機能

前頭前野や帯状回前部以外の大脳皮質領における脳機能研究においては、ADHD の特徴は未だ明らかではない<sup>8)</sup>。ワーキングメモリ課題を用いた研究<sup>64)</sup>と Go/NoGo 課題を用いた研究<sup>50)</sup>からは、ADHD における下頭頂葉の活動亢進が報告されている。これに対して、ADHD における頭頂葉の活動低下も報告されており<sup>11)</sup>、結果の一致を見えていない。後頭葉では、ワーキングメモリ課題<sup>64)</sup>と Go/NoGo 課題<sup>5, 43)</sup>において活動の亢進が報告されている。側頭葉では、ADHD における活動低下<sup>53)</sup>と活動亢進<sup>51)</sup>の両方が報告されており、一致した見解には至っていない。

一般的に、活動の低下が、機能不全に結びつく解釈されるが、頭頂葉に代表されるこれらの活動の亢進は、当該部位が強く活性することで、注意や視空間認知能力のような ADHD において低下している能力を補おうとする努力の現れなのかもしれない。特に、

頭頂葉における注意機構の不全が ADHD の中間表現型として重要な役割を果たしている  
と指摘する研究者もおり<sup>11)</sup>、今後は、前頭葉や帯状回前部以外の大脳皮質領域と ADHD  
との関連を検討する研究の進展が期待される。

#### (4) 研究結果に影響しうる要因

これまで見てきたように、前頭前野、帯状回前部、大脳基底核、小脳に関する研究結果  
はある程度の一貫性を持って報告されてきた。しかしながら、中にはこれらの部位の異常  
や機能不全を見いだせない研究報告も存在する。これらの研究結果の不一致は、サンプル  
サイズの違い<sup>4)</sup>、使用した課題の質的な違いや困難度等の外的因子による可能性も高いが<sup>45, 53)</sup>、ADHD 個人に由来する内的因子としての可能性も高い。研究結果に影響しうる内的  
因子としては、合併症の有無、性差、年齢などが挙げられる<sup>4, 8, 9)</sup>。

#### 合併症

ADHD は合併症として、学習障害 (learning disorder: LD)、気分障害、不安障害などを  
併せ持つケースが多い<sup>77)</sup>。実際、これらの合併症が、ADHD の脳機能・脳構造の異常に  
どの程度影響するのは興味深いところである。神経心理学的な認知機能などに関して  
は、合併症の影響を取り除いたとしても、ADHD によって独自に説明されうる機能不全  
が残ると結論づけている研究者もいる<sup>6, 9, 78, 79)</sup>。脳構造研究では、サンプル数の確保等の問  
題から、合併症を十分に考慮せずに解析が行われることが多いが<sup>9)</sup>、いくつかの研究では、  
合併症の影響を取り除いたとしても尚、ADHD 単独による影響から、脳構造の差異が生  
じるとしている<sup>24, 27, 61, 63)</sup>。合併症と関連して、サブタイプごとの被験者確保が困難という  
サンプルサイズの問題もつきまとう。ADHD はその行動特徴から、不注意優勢型、多動  
性-衝動性優勢型およびその両者を併せ持つ混合型の3種類のサブタイプに分類されるが、  
この分類も考慮する必要がある。これらのサンプルサイズの問題は、研究の遂行における  
現実的な障害として考えられる。

#### 性差

ADHD の研究報告は男児を対象としたものが圧倒的に多い<sup>9, 80, 81)</sup>。対象としたサンプル  
にもよるが、Seidman らのまとめによると、男児の方では、女児の2から9倍の罹患率が報  
告されている<sup>9)</sup>。男児の結果と女児の結果で大きな違いがないという見解もあるが<sup>82)</sup>、男  
女比から生ずるサンプルサイズの違いが影響している可能性もある<sup>4)</sup>。このような偏りに  
基づく性差の影響も当然ながら存在するために、サンプルのマッチングを入念に行い、厳  
密な性差を検討する研究も求められることになるだろう。

#### 年齢

一般的に、ADHD は児童生徒の発達障害と認識されている傾向が強いが、30～60%の  
児童が症状を残したまま成人するという報告がある<sup>18, 19)</sup>。ADHD は発達障害であるため、  
生涯にわたるライフスパンとしての見方から、各年齢段階における症状を把握する必要  
があるだろう。脳構造や脳機能は発達に応じて変化しうるものであることから、年齢によ



る脳発達の影響が、ADHD と統制群との差異に影響を与える可能性が少なからずとも存在する。その得られた差が、単純に通常の脳の発達によるものなのか、それとも、ADHD に特有の発達不全または通常とは異なった発達の結果なのかを慎重に吟味する必要があるだろう。

### 3. ニューロイメージングを中間表現型としたアプローチへ向けて

#### (1) ADHD と実行機能

実行機能とは、将来の目標を達成するために、適切に問題処理をこなしていく神経認知的な処理過程のことを言う<sup>83)</sup>。ワーキングメモリと文脈情報の統合によって、現在の状況に対処して最適な行動を導き出し、遂行するための選択肢に関する情報を維持しながら意思決定を促進するトップダウン処理である。実行機能の領域には、(1) 行動の抑制と実行、(2) ワーキングメモリと情報のアップデート、(3) セットシフトとタスクの切り替え、(4) 干渉の制御があるとされており、その内容は、言語性と視覚性ワーキングメモリに大別され、これらに加え、行動抑制、計画性、ヴィジランスなどが含まれるとされる<sup>83, 84)</sup>。この実行機能を実現する脳内の神経ネットワークは、視床、大脳基底核および前頭皮質含む広範な領域に広く分布しているとされている<sup>83)</sup>。

近年、ADHD の各症状は、この行動抑制やワーキングメモリ等の主要な実行機能の弱さによる結果として引き起こされるという考え方が提唱されている<sup>37, 84, 85)</sup>。実行機能を司るとされる前頭葉-線条体 (fronto-striatal: DLPFC, VLPFC, dACC、線条体) のシステム不全により、ADHD の行動的特徴が引き起こされると考えられるようになってきた<sup>4)</sup>。ADHD では、表現型としての ADHD は複数の遺伝的要因および環境的な要因が絡み合い非常に複雑であるため、関連遺伝子を直接検討することは難しい<sup>12)</sup>。そこで、神経心理学検査や行動実験によって測定される実行機能などを中間表現型として介在させることにより、ADHD の実行機能の神経基盤を捉えようと研究が進められている<sup>12, 13)</sup>。

実行機能のどの領域が ADHD の中間表現型として有効であるかを総括した研究によると、行動抑制、ヴィジランス、空間的ワーキングメモリおよび計画性で、強い効果が見られたと結論づけられている<sup>83)</sup>。このため、ニューロイメージングによる脳機能研究では、脳領域を賦活させる課題として、行動抑制課題である Stop-signal 課題および Go/Nogo 課題<sup>10, 21, 22)</sup>、視覚的選択的注意課題<sup>86)</sup>、オドボール課題<sup>10)</sup> などがしばしば利用されている。

中間表現型としての実行機能の有効性を総括した研究では、実行機能の弱さは必ずしも全ての ADHD を引き起こすものではないが、行動抑制などの実行機能の一領域においては ADHD 研究の適切な指標になり得るとしている<sup>12, 83)</sup>。特に、Stop-signal 課題および Go/Nogo 課題が ADHD の衝動性の神経基盤を究明する理想的な指標であるとする考えもある<sup>10, 21)</sup>。

#### (2) 遺伝的アプローチとの統合による今後の研究の方向性

行動面に現れた実行機能だけでなく、ニューロイメージングによって測定される、その行動中の脳活動やその活動を生み出す脳構造を中間表現型として介在させることが、ADHD の神経基盤に迫る今後の研究のカギとなるだろう。ADHD の行動-遺伝的研究の

概観とその可能性は以前に拙著にて取り上げたが<sup>14)</sup>、Doyle らが推進する行動実験で測定された指標を中間表現型として、ADHD と関連遺伝子を結びつける研究スタイル（行動-遺伝的アプローチ）<sup>12,13)</sup> に加え、本論文で概観したニューロイメージング研究（行動-脳神経科学的アプローチ）を組み合わせることで、行動-脳-遺伝的アプローチによる統合的な ADHD 病態メカニズムの解明を実現していくことが可能となる。

現在、ADHD の認知度は高まりつつあるものの、この障害の背景にある生物学的な神経基盤に対する十分な理解の上で適切な支援がなされているとは言い難く、現場の教員の多くはどのように対処したらよいか戸惑っている。行動-脳-遺伝的アプローチによる ADHD 研究から得られた結果は、症状の改善や治療を目指す新薬開発への貢献のみにとどまらず、ADHD 児に対する、生物学的・心理学的な個人差を考慮した特別支援教育プログラムの開発に客観的な指針を与えることができるだろう。

ADHD の診断の基本は、DSM-IV の行動的な判断基準に従っている。将来的には、このような研究の成果から、ニューロイメージングを障害の判断材料に盛り込んだ診断が登場する可能性も高い。現段階では、ニューロイメージングはその診断の使用に耐えうるものではないが、今後の研究如何によっては、信頼性の高いものに昇華させていくことが可能となる。そうなれば、医学・薬学的な治療だけではなく、心理的、教育的な援助までを含めた、ADHD 各人に合わせた統合的なオーダーメイド型の支援方法が実現するであろう。ADHD の個人個人の特徴を、心理的および神経科学的な側面から、統合的に捉えるという意味で、Fassbender と Schweitzer は “psycho-neuro profile (心理-脳神経プロファイル)”<sup>8)</sup> という言葉を使っている。

統合的な診断と援助のレベルまで到達できるような研究を進めていく上では、行動だけでなく、脳と遺伝子といった非常にデリケートな領域を複合的に取り扱うために、生命倫理・神経倫理を十分に踏まえた対応がなされていかななくてはならない。そして、そのような領域が複雑に絡み合うからこそ、効果的な成果を挙げるために、各分野が連携して、分野を超えた interdisciplinary な研究を推進していく必要があるだろう。

#### 引用文献

1. Barry, R. J., Clarke, A. R., & Johnstone, S. J. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography. *Clin Neurophysiol*, 114(2), 171-183.
2. Cantwell, D. P. (1996). Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(8), 978-987.
3. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)* (4th ed.). Washington D.C.: American Psychiatric Association.
4. Bush, G., Valera, E. M., & Seidman, L. J. (2005). Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1273-1284.
5. Durston, S. (2003). A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 9(3), 184-195.
6. Faraone, S. V., & Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44(10), 951-958.

7. Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1313-1323.
8. Fassbender, C., & Schweitzer, J. B. (2006). Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. *Clin Psychol Rev*, *26* (4), 445-465.
9. Seidman, L. J., Valera, E. M., & Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1263-1272.
10. Aron, A. R., & Poldrack, R. A. (2005). The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1285-1292.
11. Tamm, L., Menon, V., & Reiss, A. L. (2006). Parietal attentional system aberrations during target detection in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Am J Psychiatry*, *163*(6), 1033-1043.
12. Doyle, A. E., Faraone, S. V., Seidman, L. J., Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Pennington, B. F., Peart, J., & Biederman, J. (2005). Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, *46*(7), 774-803.
13. Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1324-1335.
14. 大村 一史. (2006). ADHD における衝動性への行動 - 遺伝的アプローチ. *山形大学紀要 (教育科学)*, *2*, 113-122.
15. Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, *11*(6 Pt 1), 805-821.
16. Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, *14* (6), 1238-1243.
17. Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, *14*(1 Pt 1), 21-36.
18. Biederman, J. (1998). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a life-span perspective. *J Clin Psychiatry*, *59 Suppl 7*, 4-16.
19. Biederman, J., Mick, E., & Faraone, S. V. (2000). Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*, *157* (5), 816-818.
20. Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(24), 9868-9872.
21. Congdon, E., & Canli, T. (2005). The endophenotype of impulsivity: reaching consilience through behavioral, genetic, and neuroimaging approaches. *Behav Cogn Neurosci Rev*, *4*(4), 262-281.
22. Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, *146*(4), 348-361.
23. Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Berquin, P. C., Walter, J. M., Sharp, W., Tran, T., Vaituzis, A. C., Blumenthal, J. D., Nelson, J., Bastain, T. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., & Rapoport, J. L. (2001).

- Quantitative brain magnetic resonance imaging in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58(3), 289-295.
24. Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E., Vauss, Y. C., Snell, J. W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A. L., Ritchie, G. F., Rajapakse, J. C., & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53(7), 607-616.
  25. Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., Jeffries, N. O., Greenstein, D. K., Clasen, L. S., Blumenthal, J. D., James, R. S., Ebens, C. L., Walter, J. M., Zijdenbos, A., Evans, A. C., Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288(14), 1740-1748.
  26. Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Buitelaar, J. K., Steenhuis, M. P., Minderaa, R. B., Kahn, R. S., & van Engeland, H. (2004). Magnetic resonance imaging of boys with attention-deficit/hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43(3), 332-340.
  27. Filipek, P. A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Renshaw, P. F., Kennedy, D. N., & Biederman, J. (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48(3), 589-601.
  28. Hill, D. E., Yeo, R. A., Campbell, R. A., Hart, B., Vigil, J., & Brooks, W. (2003). Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*, 17(3), 496-506.
  29. Hynd, G. W., Semrud-Clikeman, M., Lorys, A. R., Novey, E. S., & Eliopoulos, D. (1990). Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Arch Neurol*, 47(8), 919-926.
  30. Kates, W. R., Frederikse, M., Mostofsky, S. H., Folley, B. S., Cooper, K., Mazur-Hopkins, P., Kofman, O., Singer, H. S., Denckla, M. B., Pearlson, G. D., & Kaufmann, W. E. (2002). MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res*, 116(1-2), 63-81.
  31. Mostofsky, S. H., Cooper, K. L., Kates, W. R., Denckla, M. B., & Kaufmann, W. E. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 52(8), 785-794.
  32. Knutson, B., Fong, G. W., Bennett, S. M., Adams, C. M., & Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*, 18(2), 263-272.
  33. Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(1), 256-259.
  34. Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 13, 25-42.
  35. Rogers, R. D., Ramnani, N., Mackay, C., Wilson, J. L., Jezzard, P., Carter, C. S., & Smith, S. M. (2004). Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward

- processing in separable phases of decision-making cognition. *Biol Psychiatry*, 55(6), 594-602.
36. Wang, J., Jiang, T., Cao, Q., & Wang, Y. (2007). Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28(3), 543-547.
  37. Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121(1), 65-94.
  38. Barkley, R. A., Grodzinsky, G., & DuPaul, G. J. (1992). Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report. *J Abnorm Child Psychol*, 20(2), 163-188.
  39. Seidman, L. J., Valera, E. M., & Bush, G. (2004). Brain function and structure in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 27(2), 323-347.
  40. Sergeant, J. A., Geurts, H., & Oosterlaan, J. (2002). How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res*, 130(1-2), 3-28.
  41. Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci*, 6(2), 115-116.
  42. Pliszka, S. R., Glahn, D. C., Semrud-Clikeman, M., Franklin, C., Perez, R., 3rd, Xiong, J., & Liotti, M. (2006). Neuroimaging of inhibitory control areas in children with attention deficit hyperactivity disorder who were treatment naive or in long-term treatment. *Am J Psychiatry*, 163(6), 1052-1060.
  43. Rubia, K., Overmeyer, S., Taylor, E., Brammer, M., Williams, S. C., Simmons, A., & Bullmore, E. T. (1999). Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI. *Am J Psychiatry*, 156(6), 891-896.
  44. Vaidya, C. J., Austin, G., Kirkorian, G., Ridlehuber, H. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1998). Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(24), 14494-14499.
  45. Smith, A. B., Taylor, E., Brammer, M., Toone, B., & Rubia, K. (2006). Task-specific hypoactivation in prefrontal and temporoparietal brain regions during motor inhibition and task switching in medication-naive children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 163(6), 1044-1051.
  46. Overmeyer, S., Bullmore, E. T., Suckling, J., Simmons, A., Williams, S. C., Santosh, P. J., & Taylor, E. (2001). Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med*, 31(8), 1425-1435.
  47. Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4(6), 215-222.
  48. Bush, G., Vogt, B. A., Holmes, J., Dale, A. M., Greve, D., Jenike, M. A., & Rosen, B. R. (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(1), 523-528.
  49. Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*, 2(6), 435-443.
  50. Durston, S., Tottenham, N. T., Thomas, K. M., Davidson, M. C., Eigsti, I. M., Yang, Y., Ulug, A. M., & Casey, B. J. (2003). Differential patterns of striatal activation in young children with and without



- ADHD. *Biol Psychiatry*, 53(10), 871-878.
51. Tamm, L., Menon, V., Ringel, J., & Reiss, A. L. (2004). Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43(11), 1430-1440.
  52. Bush, G., Frazier, J. A., Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. A., Rosen, B. R., & Biederman, J. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry*, 45(12), 1542-1552.
  53. Schulz, K. P., Fan, J., Tang, C. Y., Newcorn, J. H., Buchsbaum, M. S., Cheung, A. M., & Halperin, J. M. (2004). Response inhibition in adolescents diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry*, 161(9), 1650-1657.
  54. Lou, H. C. (1996). Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatr*, 85(11), 1266-1271.
  55. Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-381.
  56. Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., Rauch, S. L., Madras, B. K., & Fischman, A. J. (1999). Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 354(9196), 2132-2133.
  57. Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Ding, Y. S., & Gatley, S. J. (2002). Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12(6), 557-566.
  58. Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Eckburg, P., Marsh, W. L., Vaituzis, A. C., Kaysen, D., Hamburger, S. D., & Rapoport, J. L. (1994). Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 151(12), 1791-1796.
  59. Hynd, G. W., Hern, K. L., Novey, E. S., Eliopoulos, D., Marshall, R., Gonzalez, J. J., & Voeller, K. K. (1993). Attention deficit-hyperactivity disorder and asymmetry of the caudate nucleus. *J Child Neurol*, 8(4), 339-347.
  60. Mataro, M., Garcia-Sanchez, C., Junque, C., Estevez-Gonzalez, A., & Pujol, J. (1997). Magnetic resonance imaging measurement of the caudate nucleus in adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder and its relationship with neuropsychological and behavioral measures. *Arch Neurol*, 54(8), 963-968.
  61. Semrud-Clikeman, M., Filipek, P. A., Biederman, J., Steingard, R., Kennedy, D., Renshaw, P., & Bekken, K. (1994). Attention-deficit hyperactivity disorder: magnetic resonance imaging morphometric analysis of the corpus callosum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 33(6), 875-881.
  62. Castellanos, F. X., Sharp, W. S., Gottesman, R. F., Greenstein, D. K., Giedd, J. N., & Rapoport, J. L. (2003). Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 160(9), 1693-1696.
  63. Aylward, E. H., Reiss, A. L., Reader, M. J., Singer, H. S., Brown, J. E., & Denckla, M. B. (1996). Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*, 11(2), 112-115.

64. Schweitzer, J. B., Faber, T. L., Grafton, S. T., Tune, L. E., Hoffman, J. M., & Kilts, C. D. (2000). Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, *157*(2), 278-280.
65. Teicher, M. H., Anderson, C. M., Polcari, A., Glod, C. A., Maas, L. C., & Renshaw, P. F. (2000). Functional deficits in basal ganglia of children with attention-deficit/hyperactivity disorder shown with functional magnetic resonance imaging relaxometry. *Nat Med*, *6*(4), 470-473.
66. Spencer, T. J., Biederman, J., Madras, B. K., Faraone, S. V., Dougherty, D. D., Bonab, A. A., & Fischman, A. J. (2005). In vivo neuroreceptor imaging in attention-deficit/hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. *Biol Psychiatry*, *57*(11), 1293-1300.
67. Kim, B. N., Lee, J. S., Cho, S. C., & Lee, D. S. (2001). Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. *Yonsei Med J*, *42*(1), 19-29.
68. Lou, H. C., Henriksen, L., Bruhn, P., Borner, H., & Nielsen, J. B. (1989). Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol*, *46*(1), 48-52.
69. Shafritz, K. M., Marchione, K. E., Gore, J. C., Shaywitz, S. E., & Shaywitz, B. A. (2004). The effects of methylphenidate on neural systems of attention in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, *161*(11), 1990-1997.
70. Schmahmann, J. D., & Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, *121* (Pt 4), 561-579.
71. Berquin, P. C., Giedd, J. N., Jacobsen, L. K., Hamburger, S. D., Krain, A. L., Rapoport, J. L., & Castellanos, F. X. (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*, *50*(4), 1087-1093.
72. Bussing, R., Zima, B. T., Gary, F. A., & Garvan, C. W. (2002). Use of complementary and alternative medicine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Serv*, *53*(9), 1096-1102.
73. Mostofsky, S. H., Reiss, A. L., Lockhart, P., & Denckla, M. B. (1998). Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Neurol*, *13*(9), 434-439.
74. Anderson, C. M., Polcari, A., Lowen, S. B., Renshaw, P. F., & Teicher, M. H. (2002). Effects of methylphenidate on functional magnetic resonance relaxometry of the cerebellar vermis in boys with ADHD. *Am J Psychiatry*, *159*(8), 1322-1328.
75. Anderson, C. M., Teicher, M. H., Polcari, A., & Renshaw, P. F. (2002). Abnormal T2 relaxation time in the cerebellar vermis of adults sexually abused in childhood: potential role of the vermis in stress-enhanced risk for drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, *27*(1-2), 231-244.
76. Sowell, E. R., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., Toga, A. W., & Peterson, B. S. (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, *362*(9397), 1699-1707.
77. Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T., Wilens, T., Norman, D., Lapey, K. A., Mick, E., Lehman, B. K., & Doyle, A. (1993). Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, *150*(12), 1792-1798.
78. Seidman, L. J., Biederman, J., Weber, W., Hatch, M., & Faraone, S. V. (1998). Neuropsychological function in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, *44*(4), 260-268.
79. Seidman, L. J., Doyle, A., Fried, R., Valera, E., Crum, K., & Matthews, L. (2004). Neuropsychological

- function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 27(2), 261-282.
80. Carlson, C. L., Tamm, L., & Gaub, M. (1997). Gender differences in children with ADHD, ODD, and co-occurring ADHD/ODD identified in a school population. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(12), 1706-1714.
81. Gaub, M., & Carlson, C. L. (1997). Gender differences in ADHD: a meta-analysis and critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(8), 1036-1045.
82. Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V., Braaten, E., Doyle, A., Spencer, T., Wilens, T. E., Frazier, E., & Johnson, M. A. (2002). Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*, 159(1), 36-42.
83. Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1336-1346.
84. Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*, 3(8), 617-628.
85. Schachar, R., Mota, V. L., Logan, G. D., Tannock, R., & Klim, P. (2000). Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 28(3), 227-235.
86. Barry, R. J., Johnstone, S. J., & Clarke, A. R. (2003). A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clin Neurophysiol*, 114(2), 184-198.

## Summary

**Kazufumi Omura:**

### **A review of neuroimaging studies of ADHD: an endophenotype approach**

#### Abstract

Attention-deficit/hyper activity disorder (ADHD) is a behavioral-developmental disorder that is characterized by symptoms such as increased impulsivity (weakness for inhibitory control), inattention and hyperactivity. Recently, a large number of studies have investigated the underlying neural substrates of ADHD utilizing molecular genetics, samples of twins, and cognitive neuroscience neuroimaging techniques. These studies suggest that abnormalities of neurotransmitters and dysfunctions of the fronto-striatal circuitry system may be primary causes of ADHD. In this paper, we review cognitive neuroscience literature of ADHD using functional and structural magnetic resonance imaging (MRI). This article describes an endophenotype of ADHD from a neuroimaging perspective and highlights the need for work research that integrates both neuroimaging and genetic research techniques in order to elucidate the neural substrates underling ADHD.